FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° 1101

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CORBEL Francis, Guy,

Né le 15 Novembre 1942, à Paris (10e).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE BASEDOW INDUITE PAR L'OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE.

Président, Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CORBEL Francis, Guy,

Né le 15 Novembre 1942, à Paris (10e).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE BASEDOW INDUITE PAR L'OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE.

Président, Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

A MARIE-MONIQUE

A CHRISTINE ET A MARIE-ANGE

Avec toute mon affection
et ma grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Professeur de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail et m'a guidé dans sa réalisation,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de ma déférence.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0010

A Monsieur le Docteur REMY

Assistant de l'Hôpital Cochin

Qui m'a guidé dans la réalisation de cette étude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur BOUDIN

Monsieur le Professeur COSTE

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur DELAY

Monsieur le Professeur GOSSET

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur SORS

A nos Professeurs de la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de remerciement pour leur enseignement.

LA MALADIE DE BASEDOW

INDUITE PAR LA THÉRAPEUTIQUE

Nous commencerons cette étude par une observation fort intéressante, récente, provenant du Service du Professeur Cl. LAROCHE. Il s'agit de l'apparition d'une hyperthyroïdie au cours d'un traitement par l'opothérapie thyroïdienne.

La thyrotoxicose thyroxinique, selon le terme proposé par G. LAROCHE et Y. BARRE, est une éventualité rare ; mais son intérêt dépasse celui d'une banale notation étiologique, en raison des incidences sur la discussion pathogénique que comporte ce fait essentiel : le passage à la toxicité d'une thyroïde soustraite au contrôle hypophysaire.

OBSERVATION I

Début 1966, Mme T... Simone, 48 ans, pesait 78 kg. pour une taille de 1,63 m, et décida alors de maigrir ; elle prit, dans ce but, pendant un an, 60 cg d'extrait thyroïdien par jour. Grâce à cette thérapeutique, elle perdit 10 kg, mais constata, au bout de 4 mois, l'apparition d'un goitre ; elle se sentait devenir nerveuse ; sa soif était vive ; elle souffrait de bouffées de chaleur et n'avait plus la force de porter son sac à main (syndrome myopathique) ; la malade avait une exophtalmie discrète, mais indiscutable.

Le 17 Novembre 1966, le malade est adressée au Professeur PEREZ, pour bilan fonctionnel d'une hyperthyroïdie avec troubles psychiques importants, évoluant depuis Juin 1966. Le bilan pratiqué donna les résultats suivants :

- MB + 62,2 %
- Cholestérol 1,65 g/l

- Réflexogramme achilléen à 240 Ms
- Fixation thyroïdienne de l'I^{131} : 61 % (3e heure), 62 % (6e heure), 57 % (24e heure).

On peut noter un discret angle de fuite.

- La gammagraphie révélait une répartition régulière de l'isotope dans un corps thyroïde modérément hypertrophié.

Devant cette hyperthyroïdie manifeste, l'extrait thyroïdien fut arrêté et un traitement au Lugol institué pendant quelques mois.

Mais, devant la persistance du syndrome d'hyperthyroïdie avec goître, une thyroïdectomie fut décidée et pratiquée le 5 Mai 1967 (Professeur Cl. DUBOST). Le corps thyroïde était ferme, très vascularisé, avec un lobe droit un peu plus gros que le gauche ; la pièce opératoire pesait 60 g. L'anatomopathologie concluait à une maladie de Basedow (hyperplasie glandulaire avec signes d'activité glandulaire intense).

Après l'intervention, la malade reçoit une injection I.M. par jour de Thyroxine (soit 1 mg) pendant 8 jours. Elle n'aura aucun traitement jusqu'en Septembre 1967.

Deux mois après la thyroïdectomie, la malade apparaît transformée : elle a repris 10 kg en un mois (78 kg), son asthénie a disparu, le pouls est normal ; divers examens sont alors pratiqués :

- Fixation thyroïdienne de l'I^{131} : 6% (6me heure), 10 % (24me heure).
- La répartition de l'isotope est homogène dans le tissu thyroïdien restant.
- Réflexogramme achilléen à 310 Ms.

En Août 1967, la malade constate une accentuation de la saillie anormale de ses globes oculaires.

A partir de Septembre 1967, elle reçoit 1 comprimé de Thyroxine par jour, du Pentavit et de l'Inophyline sédative. La Thyroxine sera suspendue début 1969. Le 6 Février 1969, Mme T... Simone est vue dans le Service du Professeur Cl. LAROCHE, par le Docteur REMY. Il note une agitation importante. Elle a un tremblement, ses mains sont moites. Les règles sont normales. Le pouls est à 96 pulsations par minute, T.A. 17,5-10. On note une exophtalmie symétrique modérée à tendance oedémateuse avec légère rétraction de la paupière supérieure et une très discrète asynergie oculo-palpébrale. On ne retrouve pas d'oedème prétibial. L'examen du cou ne révèle pas de nodule thyroïdien.

Les derniers examens (Février et Mars 1969) ont fourni ces résultats :

- Cholestérol : 1,65 g/l.
- Réflexogramme achilléen à 220-240 Ms.
- Fixation thyroïdienne du radio-iode : 41 % (6me heure), 50 % (24me heure).
- Nous n'avons pas eu les résultats de la gammagraphie.
- Iodémie : I^{127} total : 5 γ/100 ml plasma
  I hormonal : 4,5 γ/100 ml plasma.
- Test de Werner négatif : 42 % (6me heure), 46 % (24me heure).
- Recherche d'anticorps anti-thyroïdiens négative.
- Dosage du facteur LATS : non pratiqué.

Dès lors, la malade a été perdue de vue.

GÉNÉRALITÉS ET HISTORIQUE
DE LA MALADIE DE BASEDOW D'ORIGINE THÉRAPEUTIQUE

La maladie de Basedow d'origine thérapeutique consiste en un syndrome d'hyperthyroïdie survenant au cours et au décours d'un traitement par des préparations thyroïdiennes (extrait thyroïdien, hormones thyroïdiennes) ou l'iode.

o o

Dès 1830, COINDET (Genève) décrivait, chez les goitreux traités par l'iode, des accidents que Fred RILLIET (1895) interpréta comme "iodisme constitutionnel". Il fut bientôt établi qu'il s'agissait, en réalité, de syndrome d'hyperthyroïdie, et ces faits furent groupés sous le nom d'iode-Basedow (BREUER). Ils s'observent plus souvent chez la femme que chez l'homme. Il n'y a pas de corrélation nette entre la quantité d'iode absorbée et l'apparition des troubles, et l'on doit admettre une prédisposition individuelle dont les raisons nous échappent. KOCHER, PLUMMER et, plus récemment, J.W. HENDRICK (1942) ont souligné les méfaits possibles des traitements iodés intempestifs chez les sujets porteurs de goitre.

Peut-être aussi un facteur régional apporte-t-il son appoint ? Il est certain qu'en dehors de la Suisse, l'iode-Basedow est rare. Cependant, G. LAROCHE et HIRSCH en ont observé dans les Pyrénées françaises en 1960.

Il faut bien reconnaître que, jusqu'ici, nous

n'avons pas d'explications pleinement satisfaisante de ces faits. MEANS (1957) suppose que la thyroglobuline accumulée dans ces goitres déficients en iode et à peu près inactive se charge d'iode trop rapidement lorsque le déficit est comblé par le traitement et donne lieu à des troubles thyrotoxiques passagers.

o o

Aussi obscur est le mécanisme des hyperthyroïdies apparues à la suite d'un traitement par des préparations thyroïdiennes (extrait thyroïdien, hormones thyroïdiennes). On les observe, en général, chez des femmes qui, par un souci excessif d'esthétique, ont absorbé ces produits pour maigrir. L'âge des sujets varie de 20 à 60 ans, le plus grand nombre de cas se situant entre 35 et 55 ans, âge de l'obésité climatérique chez la femme. Les raisons qui permettent le passage d'une hyperthyroïdie artificielle, habituellement récessive avec l'arrêt du traitement, à une hyperthyroïdie définitive restent, en grande partie inconnues. Il est même curieux que le fait ait pu être observé chez des sujets traités pour myxoedème (MOLLER, BRUUN).

LES ÉTATS BASEDOWIENS CONSÉCUTIFS A L'ADMINISTRATION D'EXTRAIT THYROÏDIEN

Ce sont les hyperthyroïdies apparues à la suite d'une opothérapie thyroïdienne qui retiendront notre attention au cours de cette étude.

Dès 1899, l'Académie de Médecine s'émut des cas de mort subite chez des obèses et des myxoedémateux traités, rapportés par MOSSE au Congrès de Médecine de Montpellier, en 1898, et fit nommer une Commission dont François FRANCK fut le rapporteur. Ainsi fut adoptée une réglementation de la vente des produits thyroïdiens.

L'apparition de phénomènes d'hyperthyroïdie au cours d'un traitement par la thyroxine ou la poudre de corps thyroïde est un phénomène bien connu. Les malades traités par la glande totale ou la thyroxine présentent, dans un certain nombre de cas et pour des doses variables, des risques d'intolérance : céphalées, tremblement des membres, insomnie, palpitations, accélération du pouls, anorexie, diarrhée, vertiges, douleurs dans les membres, légère élévation de la température au-dessus de la normale, et parfois un certain éclat du regard. Ce sont là des phénomènes d'hyperthyroïdie artificielle en rapport avec une surcharge hormonale que l'organisme supporte mal. Si l'on insistait, des troubles graves pourraient d'ailleurs survenir : les syncopes, l'angor pectoris, la mort subite.

Dans l'immense majorité des cas, les phénomènes

de surimprégnation thyroxinique disparaissent en 2 à 3 semaines sans laisser de séquelles ; cependant, il faut savoir qu'une véritable maladie de Basedow peut survenir à la suite d'une hyperthyroïdie thérapeutique.

Bien qu'extrêmement rare, ce fait doit être connu, en raison de la gravité clinique de certains cas. Il pose, en outre, des problèmes de physiologie pathologique très intéressants, mais encore impossibles à résoudre d'une façon parfaitement satisfaisante.

o o

Nous citerons maintenant quelques observations empruntées à G. LAROCHE et Y. BARRE, pour illustrer notre propos.

OBSERVATION II

Mademoiselle CH... J., 23 ans. A la suite d'un accident ayant provoqué des contusions multiples sans perte de connaissance, elle a pris 22 kg en trois mois, atteignant 92 kg alors que sa taille est de 1,67 m ; cette obésité résistant, paraît-il, au régime, la malade reçut pendant deux mois une dose de 0,5 mg de thyroxine en injection sous-cutanée journalière et, en outre, durant les trois dernières semaines, elle prit 0,75 g de poudre de corps thyroïde par jour.

D'après ses déclarations, elle aurait suivi, en outre, un régime plus sévère au moins 4 jours par semaine. Elle perdit environ 20 kg. Mais à la fin de cette période, elle devint nerveuse et remarqua une saillie anormale des yeux ; elle consulta alors son médecin de famille qui constata des signes de maladie de Basedow et l'adressa au Professeur G. LAROCHE, pour avis.

A l'examen, elle présentait un regard brillant avec apparence d'exophtalmie légère, de la tachycardie (pouls à 108 pulsations par minute après repos en position étendue 10 minutes), du tremblement des membres supérieurs ; elle déclara souffrir de nervosisme et devenir triste ; enfin, elle accusait de la diarrhée. Pas de goitre au palper du cou. T.A. : 13/6 ; poids : 72 kg ; M.B. + 38 %.

La suppression du traitement thyroïdien amena, en 4 mois environ, sans autre médication, la lente rétrocession de tous les symptômes. Les règles, qui avaient disparu depuis un mois lorsqu'elle vint consulter, réapparurent après 4 mois, diminuées, mais régulières tous les 28 jours. Parallèlement à cette disparition des symptômes, le poids a réaugmenté jusqu'à 87 kg sans modification importante de l'alimentation.

o o

OBSERVATION III

Monsieur M..., 32 ans, ayant beaucoup grossi depuis 10 ans environ, il atteignait le poids de 92 kg pour 1,78 m. On le mit au régime et l'on prescrivit, en outre, 1,20 g de poudre de corps thyroïde par jour pendant un mois, puis 10 cg par jour pendant 10 mois, à raison de 20 jours par mois. Il perdit 14 kg en un an. Un M.B. mesuré à la fin de cette année était de + 25 %, alors qu'il était de - 18 % avant sa cure. Cependant, après un repos de deux mois, il reprit encore, pendant trois mois, 10 cg de corps thyroïde par jour ; mais, peu à peu, survinrent des palpitations, de la tachycardie ; le pouls était à 115-120 par minute ; du tremblement, de l'exophtalmie et un goitre modéré.

A ce moment, il consulta son médecin, qui fit le diagnostic de maladie de Basedow et prescrivit du Frénantol au méthylthiouracile.

Six mois après, il apparaissait très amélioré, mais avec un pouls encore un peu rapide (80-100), du tremblement des mains, un corps thyroïde nettement augmenté de volume, mou, avec un souffle thyroïdien bilatéral typique.

L'exophtalmie avait disparu, mais le regard restait brillant. Il persistait un léger nervosisme, le métabolisme était normal à + 6 %.

Il fut prescrit du méthyl-mercapto-imidazole à la dose de 16 mg/jour. Le malade suivit ce traitement sans grand résultat pendant 8 mois et dut subir un traitement par l'I* qui ramena le pouls à la normale et lui fit reprendre environ 3 kg.

o o

OBSERVATION IV

Madame CH..., 68 ans, vue à l'Hôpital Tenon, dans le Service du Docteur HILLEMAND, le 8 Avril 1951, avec un dolichocolon prédominant sur le transverse. M.B. : 23 %. Poids : 71 kg.

Le 26 Mai 1951, la malade prend 0,10 g d'extrait thyroïdien et elle continuera son traitement jusqu'au 15 Avril 1952.

Le 18 Février 1952, indépendamment des modifications du transit intestinal, on est frappé d'un amaigrissement de 71 kg à 63 kg et d'un léger tremblement. Le traitement est cependant maintenu, tandis qu'on demande des examens de laboratoire. Mais la malade ne revient que le 30 Avril 1952 : son pouls est alors à 120, son M.B. à + 30 % et elle pèse 59 kg. Elle a cessé la médication thyroïdienne le 15 Avril 1952.

En dehors de sa tachycardie, avec un coeur normal à l'ECG, elle accuse des bouffées de chaleur importantes qui conduisent à instaurer un traitement oestrogénique et sédatif au point de vue cardiaque.

Le 27 Juin 1952, le poids est revenu à 61 kg, mais le pouls bat encore à 120 et on institue un traitement iodé : X gouttes de solution de Lugol au 1/20. Aucune augmentation patente du corps thyroïde n'a été constatée.

Le 9 Juillet, soit au bout de 15 jours, le pouls est redescendu à 65 et le métabolisme à + 6 %.

En Février 1953, elle déclare avoir cessé spontanément et rapidement le traitement iodé.

Le 13 Mai 1953, elle vient consulter pour son état digestif et paraît en équilibre thyroïdien; mais en Septembre 1953, elle accuse de nouveau des bouffées de chaleur, présente un pouls à 120 et un poids à 63 kg ; on doit prescrire du méthyl-mercapto-imizazole à raison de 10 mg par jour, associé aux oestrogènes. La dose sera diminuée deux mois plus tard et le traitement anti-thyroïdien cessé en fin Janvier 1954. Depuis lors, la malade sera revue deux fois environ par an : elle ne présentera aucun signe hyperthyroïdien.

Il est à remarquer, dans cette observation, le parallélisme chronologique fort curieux entre la reprise des bouffées de chaleur et l'hyperthyroïdie à point de départ médicamenteux.

o o

OBSERVATION V

Madame Rose BO..., 27 ans, vue en Juin 1954. Cette malade dont la taille atteint 1,60 m pesait environ 60 kg à 23 ans.

A 25 ans, à la suite d'une grossesse, son poids atteint 71,5 kg et la malade prend, de Juin à Octobre 1953, 6 dragées quotidiennes de Prothyrine et, pendant cette période, maigrit de 71,5 kg à 60,6 kg.

En Février 1954, apparaissent un léger goitre

sans nodule et une diarrhée non fébrile, traitée sans grand succès par les antibiotiques.

Puis, en Mai 1954, un tremblement conduisait la malade à consulter un médecin qui l'adresse au Professeur G. LAROCHE.

La malade dort bien, mange régulièrement, a perdu 10 kg et présente une tachycardie considérable à 120 au repos. On observe encore, chez elle, une assez forte cellulite sous-ombilicale, un état émotif assez net. La malade, frileuse jusqu'en fin 1954, est devenue termophobe. Il lui est conseillé un traitement sédatif et du tachystérol, en attendant de la revoir.

Trois semaines plus tard, le poids est à 59,2 kg. Il est pratiqué un test de fixation iodée dans le Service du Professeur FAUVERT : il est franchement élevé (53 % à 2 heures, 70 % à 24 heures et 69 % à 48 heures). Son pouls est à 125. M.B. + 30 %.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie ne peut donc être discuté chez cette malade et c'est son problème étiologique qui retient l'attention.

En effet, en dehors de la protéine iodée qui paraît bien avoir joué un rôle essentiel, quelques soucis familiaux et une maladie bénigne d'un jeune enfant auraient pu contribuer à un déséquilibre diencéphalique. Quoi qu'il en soit, une médication antithyroïdienne est mise en oeuvre du 6 Juillet 1954 au 24 Mai 1955, à doses progressivement décroissantes et sous contrôle hématologique.

Le poids, descendu jusqu'à 57,8 kg, remonte progressivement et le pouls se régularise lentement à partir de Février 1955.

Le 11 Mai 1956, le M.B. est à - 10 %, le pouls à 70 et le poids à 62 kg. L'hyperplasie thyroïdienne est restée sensiblement stationnaire. Il semble, dès lors, que l'état de la malade se soit stabilisé

et que quelques préoccupations, devant l'obésité renaissante, se manifestent à nouveau. Dès lors, la malade a été perdue de vue.

o o

OBSERVATION VI

Madame G..., 30 ans, indemne de tout passé thyroïdien, avait suivi à deux reprises, pendant un mois par an et à un an de distance, deux cures amaigrissantes de produits thyroïdiens, correspondant à 30 cg de thyroïdine.

A la suite de la seconde cure et après un délai de deux mois environ, s'est manifestée une véritable poussée d'hyperthyroïdie aiguë, grave et courte, qui amena une chute de poids de 4 kg en quelques jours, une soif vive, une tachycardie intense. Les choses s'étaient ensuite stabilisées sans thérapeutique, mais il existait une hyperthyroïdie clinique et une considérable fixation iodée au test de l'I^{131} (97-60). Un traitement au Lugol fort fut institué en Mars 1958, consolidé au bout de trois mois par une série de radiothérapie thyroïdienne.

Mais, au bout de trois mois, une intense émotion d'ordre familial déclencha une nouvelle poussée d'hyperthyroïdie en dehors de toute médication et dut conduire à la reprise d'un traitement par les anti-thyroïdiens.

Dans cette observation, il semble que le goitre soit apparu après usage de la thyroïdine, chez cette malade sans aucun passé de cette nature, mais porteuse cependant d'une cardiopathie mitrale discrète et parfaitement bien compensée. La thyroïdine paraît avoir nettement joué, lors de la deuxième cure, un rôle déclenchant prépondérant.

NOSOLOGIE DE LA MALADIE DE BASEDOW INDUITE PAR L'OPOTHERAPIE THYROÏDIENNE

Dans l'ensemble des cas que l'on retrouve dans la littérature (environ 85), les tableaux sont relativement similaires. BECLERE a publié, en 1894, l'observation d'une femme de 34 ans, traitée pour myxoedème. Par erreur, elle absorba 92 g de glande thyroïde fraîche en 11 jours.

Il se développa de l'exophtalmie, de la tachycardie, du tremblement, de l'insomnie, de la glycosurie et une paraplégie considérée comme hystérique. Les symptômes disparurent assez vite, en 15 à 20 jours, de sorte que ce cas classique, cité dans les articles concernant l'hyperthyroïdie thérapeutique, ne peut guère être retenu en raison de cette régression rapide.

Beaucoup plus lente fut l'évolution du malade de NOTTHAFF (1898). Son malade était un gros obèse de 110 kg qui suivit un traitement intensif par ingestion de tablettes de corps thyroïde ; il en ingéra 16 à 0,30 g durant 5 semaines et perdit 15 kg. Mais à la sixième semaine, il fut pris de soif intense, de palpitations, d'insomnie, d'essoufflement, et l'on suspendit la cure. Peu après, il présentait les signes d'une maladie de Basedow : tachycardie à 120 pulsations par minute, tremblement très net, battement carotidien, exophtalmie bilatérale importante, avec signe de Stellwag léger et inconstant, et signe de De Graefe légèrement positif, glycosurie modérée: 10 g/l, corps thyroïde palpable, mais non très hyper-

trophié ; cependant, le tour de cou avait augmenté de 3 cm dans les dernières semaines, malgré l'amaigrissement.

L'arrêt du traitement amena une rapide détente. Le pouls descendit à 80-90 en 4 semaines ; mais après 8 semaines, il était encore instable et montait facilement à 110-120. Le goitre, les troubles oculaires et l'exophtalmie persistèrent six mois, puis disparurent lentement ; la glycosurie avait cessé en quelques semaines. Neuf mois après l'arrêt du traitement, le malade était considéré comme guéri : il avait repris 7 kg pendant la période de convalescence.

Un travail important fut consacré à ces faits par RUSSEL BRAIN, en 1936, à propos d'un cas personnel : il s'agissait d'une femme de 30 ans, soumise à un traitement bromuré et ioduré pour épilepsie. En raison de son obésité, on lui prescrivit un traitement thyroïdien à plusieurs reprises.

En 1913 : 2 grains (0,13 g de poudre de thyroïde), deux fois par jour, pendant 3 mois, et de même en 1926. En 1923 et de 1923 à 1934, elle en ingéra à peu près 2.000 grains (soit 130 g). En Avril 1934, on constata une exophtalmie gauche avec protrusion de 4 à 5 mm par rapport à l'oeil droit et rétraction de la paupière supérieure. Pouls à 84 par minute. Le M.B. ne fut recherché qu'en Octobre 1934 et fut alors trouvé normal : + 1/2 % le 19 Octobre et + 4 % le 21.

RUSSELL BRAIN relate, en plus du sien, 18 cas déjà publiés, comportant 17 femmes et 2 hommes. Certains sont particulièrement intéressants, telle cette fille de 14 ans (observation de STEGMANN, 1906), atteinte de goitre depuis l'âge de 4 ans et qui fut traitée par une tablette de corps thyroïde (0,30 g par jour). Rapidement, elle devint intolérante, avec des palpitations sévères. L'arrêt du traitement l'améliora temporairement, mais, trois mois après, ayant repris le traitement thyroïdien, elle présenta un tableau basedowien avec palpitations, tachycardie, pouls

à 130-150, grosse exophtalmie, augmentation du volume du goitre devenu pulsatile, et amaigrissement de plus de 16 kg. La radiothérapie du corps thyroïde l'améliora grandement.

Un cas analogue est celui publié par PULAWSKI (1912) d'une femme de 47 ans, également goitreuse et qui présenta un tableau de maladie de Basedow typique avec exophtalmie, après un traitement thyroïdien durant un mois (78 tablettes à 0,30 g de poudre de corps thyroïde).

Dramatique est, d'autre part, le cas publié par HOLBOLL (1927), d'une femme de 46 ans qui se traitait avec une tablette par jour de thyroïdine Merck à 0,40 g, pendant 50 jours, et chez laquelle se développa un état hyperthyroïdien grave. Au bout de quatre mois, elle présentait du tremblement, des palpitations, une tachycardie intense, de l'exophtalmie, un goitre, de l'amaigrissement. Un M.B. pratiqué alors donné le chiffre de + 15 %. Elle mourut sept mois plus tard en crise aiguë avec délire.

Dans le cas de MOLLER (1928), la malade avait suivi un traitement thyroïdien durant 7 ans. Survinrent alors une exophtalmie unilatérale, de la tachycardie, du tremblement, un goitre, de la glycosurie. On arrêta le traitement ; mais six mois après et malgré le retour du poids à la normale, le goitre et l'exophtalmie persistaient.

Le cas de MOORHEAD concerne une femme de 54 ans, atteinte de myxoedème en 1924. Le traitement thyroïdien donna d'abord un très bon résultat, mais l'augmentation de la dose de corps thyroïde (12 demi-grains, soit 0,82 g par jour pendant 15 mois), amena une exophtalmie droite, de la tachycardie (pouls 140), des palpitations, du nervosisme, un amaigrissement, sans goitre. L'arrêt du traitement l'améliora en deux mois ; mais après six mois, persistait l'exophtalmie qui dura encore plusieurs mois.

L'article de HURXTHAL (1931) comporte 6 cas

chez des femmes obèses ayant suivi un traitement thyroïdien de deux mois à un an, avec des pertes de poids de 15 à 50 livres et un M.B. augmenté. Dans cinq cas, on fit une thyroïdectomie subtotale (comme dans notre observation I). Les malades avaient arrêté le traitement thyroïdien 5 semaines, 1 mois, 2 mois, 1 an avant l'examen clinique. L'auteur note que, dans deux cas, les femmes avaient repris du poids et que 2 d'entre elles étaient soignées avec la solution de Lugol. Les malades opérées avaient une glande thyroïde augmentée de volume et une hyperplasie constatée histologiquement.

PER LOUS (1945) apporte neuf cas de maladie de Graves-Basedow secondaire à un traitement thyroïdien ayant duré de un mois à deux ans et plus, huit ans dans un cas, et prescrit à des femmes huit fois pour obésité, une fois pour alopécie et constipation ; il dut opérer sept de ses malades.

Egon BRUUN (1945) en relate 18 cas personnels, tous chez des femmes. Il élimine les cas d'intoxication passagère et ne retient que les cas ayant présenté des symptômes plus de quatre semaines après l'arrêt du traitement. Trois fois, il s'agissait de sujets traités pour myxoedème, onze fois pour obésité, deux fois pour goitre colloïde, et une fois pour faiblesse musculaire. Les doses d'hormone ingérés avaient été très variables, approximativement de 15.000 à 5.600.000 unités (l'unité, au Danemark, est la quantité d'hormone correspondant à 0,001 mg de thyroxine mesurée par les effets obtenus sur l'Axoloth) et pendant un temps très variable s'étageant de moins d'un mois à 30 ans. Les signes cliniques étaient ceux du goitre exophtalmique dans 9 cas et ceux de l'adénome toxique dans les 9 autres. Dans 4 cas, l'exophtalmie était unilatérale, ce qui paraît à l'auteur un signe important. Le métabolisme de base était élevé : + 11 à + 21 % chez 17 sujets ; 15 de ces sujets subirent la thyroïdectomie avec de bons résultats ultérieurs.

BARTELS et HIGGINS ont attiré l'attention sur

ces faits qu'ils estiment au nombre de 70 dans la littérature et auxquels ils ajoutent 10 cas personnels, tous de sexe féminin, d'un âge moyen de 34 ans, traités pour obésité durant un temps qui a varié de 3 mois à 16 ans et avec des doses atteignant 0,13 g/jour. Dans 6 cas, l'hyperthyroïdie apparut pendant le traitement et, dans 4 cas, 2 à 6 mois après l'arrêt de la cure. Tous, sauf dans un cas, présentaient des signes oculaires. Le M.B. variait de + 18 à + 48 %, en moyenne + 33 %. Sept de ces malades subirent une thyroïdectomie avec apparition post-opératoire de myxoedème dans 5 cas. Les glandes thyroïdes étaient modérément augmentées (poids moyen : 21 g). Histologiquement, il s'agissait d'hyperplasie primaire avec involution. Ces faits ont permis d'avancer que l'hyperthyroïdie est para- ou méta-thérapeutique, que dans presque tous les cas il existe des signes oculaires, que l'augmentation des échanges respiratoires est sensible mais non monstrueuse, et que la thyroïdectomie est peut-être, pour ces malades, une thérapeutique trop radicale.

Parmi les cas publiés jusqu'ici (environ 85), on relève en somme quatre catégories de malades : des obèses, des goitreux, des myxoedémateux et quelques sujets atteints d'asthénie psychique ou motrice et qui ont reçu de l'opothérapie thyroïdienne à titre d'excitant du système neuro-glandulaire.

Quant au sexe, le sexe féminin prédomine dans les observations d'une façon extrêmement nette. On ne relève que trois hommes : celui de NOTTHAFF, celui de MOLLER et celui de G. LAROCHE (Obs. III).

La durée du traitement est très variable, allant de quelques semaines à des années ; de même, les doses sont très différentes, depuis celles considérées comme très banales jusqu'à des doses très fortes et excessives.

Aucune observation ne mentionne de drogue pou-

vant exciter le sympathique, et les malades cités (observations I à VI) n'avaient pas non plus ingéré de sympathomimétiques.

En général, il n'y a aucun intervalle entre l'arrêt du traitement et le déclenchement de la maladie. Tel fut le cas pour cinq malades (observations I, II, III, IV, V) ; cependant, on relève parfois un décalage plus ou moins long entre les deux phases : une semaine dans un cas, un à trois mois dans trois (dont l'observation VI) et un peu moins de six mois chez deux malades, ce qui incite à se demander s'il n'y a pas eu association fortuite dans ces deux derniers cas. Les auteurs ne donnent pas de détail sur l'état de santé pendant la phase intermédiaire.

BRUUN remarque que l'arrêt de la cure thyroïdienne, avec reprise même à faible dose après un certain temps, avait provoqué la thyrotoxicose dans trois de ses cas sur dix-sept. Ce fait est illustré par l'observation VI.

Si l'on regroupe la symptomatologie décrite dans les observations, on constate que le tableau clinique de l'hyperthyroïdie thérapeutique est en général remarquablement complet. La tachycardie, l'amaigrissement, la soif vive y sont constants. L'exophtalmie, consistant en protrusion des globes oculaires et élargissement de la fente palpébrale, est habituelle et paraît assez fréquemment unilatérale. Dans certains cas, cette exophtalmie prédomine à tel point dans le tableau clinique que RUSSEL et BRAIN intitulent leur étude : "Exophtalmie par administration d'extrait thyroïdien".

L'état du corps thyroïde correspond essentiellement à deux groupes de cas : dans le premier groupe, le corps thyroïde, de volume paranormal avant le traitement, est habituellement peu modifié ; dans le deuxième groupe, il semble que l'on assiste de façon paradoxale à l'augmentation de volume et à la modification de consistance de nodules antérieurs pour réa-

liser un tableau d'adénome toxique "provoqué". Ce caractère ne serait pas seulement local, et ces derniers cas correspondraient plus volontiers à un tableau clinique sévère (fibrillation auriculaire, en particulier).

La glycosurie, qui témoigne d'une atteinte de la glyco-régulation plus importante que la classique hyperglycémie, est signalée dans l'ensemble des observations de façon plus fréquente que dans les statistiques habituelles de la maladie de Basedow, de sorte qu'elle paraît être un argument pathogénique intéressant en faveur d'une dysfonction infundibulo-tubérienne.

Dans le même esprit, l'on constate (observation IV) un réveil inattendu des bouffées de chaleur, témoignant de la reprise d'une activité en gonadostimuline qui est peut-être plus qu'une coïncidence.

Enfin, l'évolution de la maladie est variable. Toutes les thérapeutiques actuellement connues dans l'hyperthyroïdie ont été, suivant les cas, mises en oeuvre.

BARTELS note que les thyroïdectomies (intervention qu'a également subie la malade de notre observation) lui ont finalement paru dépasser l'effet qu'il recherchait. Et il faut, en effet, remarquer que les thérapeutiques médicales se sont presque toujours montrées efficaces, avec au maximum l'intervention de l'iode radio-actif.

Le cas de HOLBOLL fut mortel ; survenu en 1927, il n'avait pu bénéficier de ces traitements, et l'auteur n'indique d'ailleurs pas ce qui fut tenté. Trois autres cas se terminèrent par la mort (MOLLER, JACOBSEN, JEVISEN). De sorte qu'on relève actuellement quatre cas mortels dans la littérature.

L'histologie, dans les cas opérés, donne les

aspects suivants : BRUUN décrit des lésions de goitre parenchymateux avec signes d'hyperfonctionnement, sauf dans trois observations où il y avait un goitre microkystique et colloïde avec fibrose coïncidant avec un tableau d'adénome toxique. BARTELS et HIGGINS indiquent que le poids moyen des glandes enlevées par thyroïdectomie était de 21 g, et que tous les cas présentaient une hyperplasie primaire avec involution irrégulière.

Dans le cas de notre observation, la pièce opératoire pesait 60 g et l'examen anatomo-pathologique relevait une hyperplasie glandulaire avec signes d'activité glandulaire intense.

LES THYRÉOTOXICOSES FACTICES

Les thyréotoxicoses, qui résultent d'une absorption prolongée et occulte d'hormones thyroïdiennes et cèdent après l'arrêt de l'intoxication, sont entièrement distinctes des maladies de Basedow installées au cours et au décours d'une opothérapie thyroïdienne et en représentent le diagnostic différentiel principal. C'est dans ce sens que nous nous y intéressons dans cette étude.

Les thyréotoxicoses dites factices sont connues depuis longtemps et furent systématisées pour la première fois par PERKIN, en 1941. Nos méthodes actuelles d'exploration permettent d'en porter avec une quasi-certitude le diagnostic, alors même que la recherche du toxique demeure négative.

Pour commencer, nous étudierons quatre observations provenant du Service du Professeur BRICAIRE (Les données biologiques ont été rassemblées dans le tableau N° 1).

OBSERVATION A

G... Marie, femme de 37 ans, infirmière, sans aucun antécédent de dysthyroïdie, chez qui, en 1962, apparaît une thyréotoxicose (amaigrissement de 13 kg en 4 mois, boulimie, thermophobie et tremblement). A la première hospitalisation, la discrétion des signes oculaires, l'absence de goitre, ainsi que la fixation d'I^{131} intriguent. Elle est néanmoins considérée com-

me une basedowienne et, après l'échec d'un traitement au Néomercazole (10 comprimés à 50 mg par jour pendant 10 mois), une thyroïdectomie subtotale est pratiquée. A l'intervention, la thyroïde n'est pas augmentée de volume. L'examen histologique montre un tissu thyroïdien peu actif.

L'exérèse est suivie d'un hypofonctionnement glandulaire justifiant un traitement de 10 cg d'extrait thyroïdien poursuivi pendant dix mois.

En Décembre 1964, réapparition des signes toxiques, sur lesquels une nouvelle cure de Néomercazole n'a aucune action bénéfique. En Avril 1965, c'est-à-dire 3 ans après le début des troubles, le diagnostic est porté à l'occasion d'une réhospitalisation. Le tableau clinique et biologique est sans changement par rapport à 1962. L'isolement et l'administration de Guanéthidine (60 mg par jour) ont amené une amélioration clinique importante qui coïncide avec le passage du réflexogramme achilléen de 200 Ms à 300 Ms. La malade sort avant d'avoir subi un examen psychiatrique.

La réapparition en 1966 de tous les troubles justifie une prise en charge neuro-psychiatrique de Madame G...

A noter que la remontée très faible de la fixation de l'I^{131} sous TSH (ainsi que l'iodémie hormonale) semble en rapport avec une absence presque totale de tissu glandulaire, comme en témoigne la survenue d'une hypothyroïdie post-opératoire.

OBSERVATION B

B... Marie-Thérèse, 56 ans, femme de ménage, travaillant entre autres chez un médecin.

En 1964, apparaissent un amaigrissement de 20 kg en 4 mois, une polydypsie, une thermophobie, des

palpitations et un tremblement. Le métabolisme étant à + 51 %, un traitement, vraisemblablement par anti-thyroïdiens de synthèse, est institué avec des résultats très médiocres.

Devant cette thyréotoxicose rebelle, son médecin préconise une hospitalisation, en Janvier 1966. La thyréotoxicose est évidente, confirmée par un réflexogramme achilléen à 220 Ms. On est frappé cependant par l'absence de goitre et de tout signe oculaire. La fixation basse d'I^{131} fait évoquer deux diagnostics : saturation par halogènes ou thyréotoxicose factice.

Un traitement d'attente par Néomercazole (à raison de 8 comprimés par jour) est institué pendant deux mois. A l'issue de ce traitement, l'état clinique étant inchangé, le relèvement de la fixation d'I^{131} par la TSH vient confirmer le diagnostic.

Sous l'effet de l'isolement hospitalier et de la Guanéthidine, l'amélioration est spectaculaire (Le rythme cardiaque passe de 120 à 70, le réflexogramme achilléen de 220 Ms à 290 Ms).

OBSERVATION C

N... Monique, 26 ans, soeur de médecin, ayant été anorexique à l'âge de 16 ans.

En 1964, surviennent un amaigrissement non chiffré, une polydypsie, une thermophobie, un tremblement et surtout une tachycardie extrême à 140 qui conduit la malade dans un Service de cardiologie. Le diagnostic d'hyperthyroïdie porté et étayé par un métabolisme basal à + 50 %, Mademoiselle N... est transférée à l'Hôpital Cochin.

Le tableau clinique est remarquable par l'absence d'exophtalmie et d'augmentation de volume du corps thyroïde. L'échec du Néomercazole et la fixation quasi nulle d'I^{131}, mais relevée par la TSH,

permettent d'évoquer le diagnostic. Le régime hospitalier et la Guanéthidine améliorent spectaculairement l'état métabolique de la malade, mais la psychothérapie échoue.

Dès sa sortie du Service de psychiatrie, les signes de thyréotoxicose réapparaissent, en même temps que l'état psychique se dégrade. Au décours d'une tentative d'autolyse, Mademoiselle N... entre en milieu spécialisé.

OBSERVATION D

P... Georgette, femme de 53 ans, grillageuse, chez qui apparaissent, en Octobre 1942, des stigmates d'hyperthyroïdie (tachycardie, amaigrissement, tremblement), sans le moindre trouble oculaire et sans goitre. Une thyroïdectomie est pratiquée quelques semaines plus tard ; elle n'entraîne qu'une amélioration passagère, puisque tous les signes toxiques réapparaissent peu après et résistent à l'administration d'iode, puis d'antithyroïdiens de synthèse, ainsi qu'à des séances de radiothérapie externe. Elle est adressée à ce moment au Professeur BRICAIRE, par le Professeur VILDE.

La nullité de la fixation thyroïdienne d'iode radio-actif fait évoquer une saturation iodée dont l'origine ne peut cependant être mise en évidence. Plusieurs séjours hospitaliers ont lieu en 1963 et 1964 ; au cours de chacun d'eux, les signes toxiques s'amendent progressivement sous l'effet du repos et de la guanéthidine, tandis que les constatations isotopiques sont identiques (iodémie élevée, contrastant avec une fixation nulle). L'hypothèse d'une thyréotoxicose factice est émise après qu'une scintillographie pelvienne ait éliminé tout goitre ovarien : la découverte, en Mars 1965 (30 mois après le début des troubles), d'un produit spécialisé à base d'extrait thyroïdien, chaque comprimé, contenant 165 microgrammes d'iode actif, la confirme.

TABLEAU I

DONNÉES BIOLOGIQUES

(* Probablement que le toxique avait été abandonné au moment de l'examen)

	M.B.	Cholestérol (g/l)	Iode total plasm.	Iode hormonal	Fixation thyroïdienne d'I^{131}	Iodurie I^{131} (24h)	Recherche d'une fixation ectopique	PBI
G. Marie Av. TSH		1,80	12 γ	10 γ	6e h : 0,7 % 24e h : 0,5 %		(-)	
Ap. TSH			5 γ*	4 γ*	6e h : 4 % 24e h : 5 %			
B. Marie-Thérèse Av. TSH	+ 51 %	2,60	13 γ	12 γ	6e h : 3 % 24e h : 2 %		(-)	
Ap. TSH					6e h : 45 % 24e h : 56 %			
N. Monique Av.TSH	+ 50 %	2	22 γ	13,5 γ	6e h : 2 % 24e h : 0,5 %		(-)	
Ap.TSH					6e h : 11 % 24e h : 22 %			
P. Georgette Av. TSH	+ 100 %	1,50	19 γ	13,5 γ	6e h : 2 % 24e h : 1 %	84 %	(-)	
Ap. TSH					6e h : 52 % 24e h : 67 %			

Madame P..., à l'occasion d'une rechute l'année suivante, est soumise à une biopsie thyroïdienne, en espérant également que la patiente trouvera dans cet acte opératoire l'occasion de renoncer à sa supercherie. L'intervention découvre un petit reliquat glandulaire et la biopsie met en évidence un tissu thyroïdien normal avec sclérose cicatricielle. L'amélioration est très passagère.

A l'occasion d'une dernière poussée d'hyperthyroïdie en automne 1966, une nouvelle hospitalisation confirme les données biologiques précédentes et conduit à entreprendre un traitement psychiatrique.

o o

Des données expérimentales ont été recueillies. Huit sujets obèses et euthyroïdiens ont été soumis, pendant 20 jours, à une opothérapie thyroïdienne (30 cg d'extrait thyroïdien, 150 γ de tri-iodothyronine et 2 mg de thyroxine, suivant les sujets).

Des dosages d'iode total et d'iode hormonal ont été pratiqués tous les 2 jours. Pendant les 6 derniers jours de l'épreuve, une injection quotidienne de 100 U. de TSH a été effectuée.

La fixation d'I^{131} a été appréciée à la 6e heure, d'une part avant tout traitement , d'autre part après 14 jours d'opothérapie, et enfin après 20 jours d'opothérapie et 6 jours de TSH. Cliniquement, aucun des sujets n'a présenté de signes cliniques d'hyperthyroïdie.

Cette étude a objectivé les faits suivants :

- S'il est vrai que la fixation d'I^{131} est effondrée par toutes ces formes d'opothérapie, celle-ci remonte malgré leur poursuite sous l'effet de la TSH.

- Le produit administré influence diversement l'iodémie. L'extrait thyroïdien, ainsi que la thyroxine élèvent essentiellement la fraction hormonale et

plus discrètement la fraction non hormonale, tandis que la tri-iodothyronine ne modifie pas, voire abaisse l'iodémie hormonale.

- Quel que soit le dérivé administré, l'adjonction de TSH procure un surcroît d'élévation de l'iode hormonal.

L'effet si distinct de la T_3 s'explique par sa très faible affinité pour les protéines plasmatiques qui le fait échapper au dosage de l'iode hormonal, alors que sa présence dans le plasma déprime la TSH et, de ce fait, inhibe la sécrétion thyroïdienne de T4.

Ces huit cas expérimentaux s'ajoutent aux cas de thyréotoxicoses factices pour confirmer que la prise de produits hormonaux thyroïdiens entraîne une baisse de la fixation d'I^{131} susceptible de se relever sous TSH, et qui contraste avec une élévation de l'hormonémie, hormis dans l'occurrence d'une ingestion de tri-iodothyronine.

o o

La reconnaissance d'une thyréotoxicose factice est l'aboutissement de plusieurs étapes. Il s'agit, en effet, en l'absence de la découverte du toxique, d'un diagnostic d'élimination.

Le tableau clinique est, rappelons-le, celui d'une hyperthyroïdie pure. Y prendront souvent une particulière exubérance les sueurs, la thermophobie, la soif et surtout le tremblement. Il n'y a pas de protrusion des globes oculaires. La rétraction de la paupière supérieure est possible, bien qu'inconstante. L'erreur la plus commune est de méconnaître la thyréotoxicose et de ne mettre en cause qu'une sympathicotonie, ici particulièrement exubérante. L'hyperthyroïdie reconnue (le raccourcissement du réflexe achilléen y est particulièrement net et constitue un signe de dépistage de premier plan), c'est à l'adénome toxique que l'on pense, voire à

un phéochromocytome, voire à une forme larvée de maladie de Basedow.

La fixation d'I^{131} surprend alors par ses chiffres bas et limite le problème à celui d'une hyperthyroïdie avec diminution de la captation thyroïdienne. Ce n'est que transitoirement que l'on peut évoquer une thyroïdite aiguë ou subaiguë dont on ne retrouve pas le contexte fébrile et douloureux, ainsi que les stigmates inflammatoires.

Trois diagnostics restent en fait en lice. Nous examinerons les arguments en faveur de chacun d'entre eux.

= La maladie de Basedow avec saturation iodée (éventualité relativement fréquente, mais qui ne peut poser de problèmes délicats qu'en l'absence de goitre et d'exophtalmie). Il existe une fraction iodée minérale ou organique non hormonale particulièrement élevée. Bien plus, l'iodurie 127 est très importante. La fixation d'I^{131} ne se relève pas sous administration de TSH.

= Le goitre ectopique hyperfixant (endothoracique, très exceptionnellement ovarien).

Il s'agit d'une éventualité rare, où l'attention est attirée par la juxtaposition aux signes toxiques de signes locaux.

Le balayage scintigraphique permet de retrouver un foyer ectopique de fixation à l'iode 131. L'iodure 131 est effondrée .

= La thyréotoxicose factice est évoquée lorsqu'ont été éliminées les hypothèses précédentes.

En dehors de la pureté déjà signalée du syndrome thyréotoxique, un certain nombre d'éléments peuvent être d'importants auxiliaires :

- Le terrain est assez souvent particulier;

personne plus ou moins névrotique et simulatrice, ayant pu exercer un métier ou vivre dans un milieu para-médical ou encore ayant reçu, dans un passé plus ou moins lointain, une prescription de composés thyroïdiens.

- Le profil biologique est très évocateur. Nous ne voulons point parler de l'élévation du métabolisme de base, du raccourcissement du réflexe achilléen, voire de l'abaissement du cholestérol sanguin, communs à toute hyperthyréose. Nous voudrions, par contre, signaler la dysharmonie qui règne dans les tests isotopiques, dysharmonie qui est suffisante pour attirer l'attention vers l'apport exogène d'un composé à potentiel hormonal.

- Fixation de l'iode 131 abaissée très fortement, voire nulle, ne se relevant pas sous Néomercazole, mais se redressant par stimulation à la TSH.

- Iodémie hormonale élevée en cas de prise d'extrait thyroïdien ou de thyroxine, normale ou abaissée en cas de prise de T3.

- Iodémie 131 très augmentée. L'évolution sous thérapeutique est-elle aussi fort évocatrice, soit que cette notion soit fournie par l'anamnèse, soit même qu'elle soit recherchée en hospitalisation en un véritable test diagnostique.

Nous signalerons le contraste entre une résistance totale des signes de thyréotoxicose aux antithyroïdiens, même employés à très forte posologie, et l'amélioration obtenue par la Guanéthidine.

L'amélioration spectaculaire par un isolement strict permettant la suppression du toxique est également argument de valeur. C'est l'occasion de souligner la réversibilité totale et sans séquelles des hyperthyroïdies exogènes. Malheureusement, cette évolution favorable n'est pas constamment obtenue, tant les patientes ont souvent des ressources pour perpétuer leur duperie.

Pour ces mêmes raisons, il n'est pas toujours possible de retrouver le toxique, dont la nature peut être extrêmement variable, tant sont nombreuses les préparations commerciales à potentiel thyroïdien.

Le tableau peut, en fait, être moins schématique et augmenter encore la difficulté : un goitre peut préexister qui aura été l'indication d'un traitement thyroïdien, indûment prolongé. Il est de même concevable qu'une opothérapie glandulaire détermine, certaines fois, une protrusion des globes oculaires, ajoutée à la rétraction habituelle certaine de la paupière supérieure, ainsi que l'a montré, entre autres, BARTELS.

La prise de produits fortement iodés à faible activité hormonale (protéines iodées diverses) pourrait enfin, théoriquement du moins, déterminer un tableau biologique complexe, dans lequel la saturation iodée modifierait les tests isotopiques. La fixation d'I^{131} après thyréostimuline pourrait, en particulier, rester basse. Cependant, dans toutes les observations retrouvées dans la littérature, ces conditions n'ont jamais été rencontrées (peut-être parce que le diagnostic de thyréotoxicose factice est alors difficile à porter).

o o

Il nous semble intéressant d'aborder plus en détail trois problèmes.

Trois types de thyréotoxicose exogène ont été décrits :

= L'absorption d'une dose massive et unique entraîne une thyréotoxicose suraiguë, mais l'étude des antécédents, l'absence de goitre et de protrusion oculaire vraie, l'installation soudaine et sans les circonstances déclenchantes habituelles des poussées de la maladie de Basedow permettent d'évoquer le diagnostic. SCHOSTTAEDT l'a confirmé par l'opposition entre un iode protidique élevé et une fixation d'I^{131} effondrée.

Ces troubles transitoires posent des problèmes diagnostiques différents et plus faciles en général que les deux éventualités suivantes :

= L'absorption prolongée et occulte d'hormones thyroïdiennes, entraînant un hypermétabolisme, ainsi que la mise au repos de la thyroïde, définit la thyréotoxicose factice. Cet état pathologique cède assez rapidement après l'arrêt de l'intoxication.

= Ces caractères l'opposent aux hyperthyroïdies installées au cours et au décours d'une opothérapie et évoluant pour leur propre compte (malgré son arrêt). (Cf. "Nosologie de la maladie de Basedow induite par l'opothérapie thyroïdienne").

Rappelons que leur tableau est celui de la maladie de Basedow : exophtalmie vraie, goitre vasculaire et hypermétabolisme, fixation haute et non freinable par T_3 de l'iode 131, réponse favorable aux thérapeutiques habituelles (antithyroïdiens de synthèse, iode radio-actif et thyroïdectomie).

Il faut certainement en écarter les cas où l'absence d'une maladie de Basedow lors de la prescription de l'opothérapie n'est pas certaine, les cas où une exploration isotopique n'a pas été pratiquée et où existe l'arrière-pensée d'une thyréotoxicose factice. Ce dernier diagnostic peut certainement être évoqué dans les observations de la littérature qui comportent la disparition des signes à l'arrêt de l'intoxication.

L'étude expérimentale, décrite au chapitre précédent, est difficile à superposer à ce qu'on observe dans les thyréotoxicoses factices. Dans celles-ci, l'intoxication se prolonge durant des mois ou des années, tandis que l'expérimentation n'a pas dépassé trois semaines.

Dans un travail mené par JOHNSTON et collaborateurs, sont observés des patients euthyroïdiens recevant de la poudre thyroïde pendant des laps de temps variant entre une et dix-huit années. Les doses administrées sont difficilement comparables aux nôtres :

il s'agissait de la "Canadian Standard Thyroid", administrée à des doses quotidiennes variant de 0,5 g à 10 g. De cette étude, plusieurs points méritent d'être retenus :

- Des signes de thyréotoxicose apparaissent quand la posologie atteint 4 à 6 g avec une susceptibilité variable ; puis les signes toxiques s'atténuent comme si une "tolérance" s'installait. En augmentant les doses (8 ou 10 g), l'hypermétabolisme réapparaît. L'évolution dans le temps du métabolisme de base est parallèle à celle de la clinique.

- A l'arrêt du traitement, survient, au bout d'une à trois semaines, une hypothyroïdie transitoire qui cède en un ou deux mois. Aucun rebond n'a été observé.

- La fixation d'iode 131 évolue différemment selon la posologie : à faibles doses (0,5 g par jour), la fixation après une chute passagère (maximale à la 2me semaine) revient au taux antérieur. Notons que cette dose est environ 8 fois inférieure au seuil d'apparition des signes toxiques. A fortes doses, l'abaissement de la fixation d'I^{131} est constant et parallèle à la posologie, mais non à la durée d'administration.

Une semaine après l'arrêt de l'hormonothérapie, la fixation est encore basse, mais se rétablit à ses chiffres antérieurs en 2 ou 3 semaines.

Dans aucun de ces cas n'ont été observées une persistance de l'hyperthyroïdie au décours du traitement ou l'apparition d'une maladie de Basedow.

- Au point de vue étiologique, il s'agit exceptionnellement de sujets de bonne foi qui ont usé d'extrait thyroïdien, soit sous une forme patente, soit sous forme dissimulée, dans le ferme propos d'obtenir un résultat thérapeutique, plus ou moins bien adapté. Il s'agit, en pareille occurrence, de femmes désirant obtenir une réduction pondérale. Il convient, à ce propos, de remarquer combien devraient être importantes et prolongées les doses d'opothérapie

pour que soit réalisée, non pas la simple intolérance sympathicotonique, mais bien une thyroïdisation. Ceci rejoint les constatations de JOHNSTON.

Mais en règle générale, et ce sont les vraies thyréotoxicoses factices, le toxique a été employé volontairement et clandestinement dans un but conscient ou inconscient de duperie. Une enquête psychiatrique et psychométrique a été pratiquée dans le cas des quatre observations de BRICAIRE. Les conclusions suivantes ont été obtenues et des traits communs dégagés : certains témoignent d'une structure hystérique: tendance à la conversion somatique, immaturité affective et dépendance de l'entourage très importante, narcissisme habituel à ce type de personnalité.

D'autres relèvent plutôt d'une psychorigidité: manque de prise de conscience, revendications affectives qui s'établissent particulièrement avec la mère (ou son substitut) : la fixation à l'image maternelle est prédominante, mais se vit dans un mode de relations agressives.

L'état pathologique provoqué permet à ces personnalités un redoublement de leurs revendications, notamment sur le plan affectif, et une déculpabilisation qui satisfont les tendances profondes de ces malades.

ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE LA THYROTOXICOSE THYROXINIQUE

L'assimilation des cas rapportés à l'iode-Basedow serait un moyen commode de fournir une approche d'explication, sinon pathogénique, tout au moins étiologique. BRUUN a avancé cette hypothèse ramenant l'effet thyroxinien à un effet iode, par le biais des déchets minéraux d'utilisation ; il convient de remarquer que ceux-ci sont en quantités infimes, facilement épuisés par la clearance rénale ou la récupération thyroïdienne.

L'on peut penser que c'est en tant que facteur de freinage thyréotrope et d'exclusion anté-hypophysaire que la thyroxine joue un rôle déterminant dans l'apparition de l'hyperthyroïdie. Et même si l'on admettait une banale coïncidence, l'administration d'extraits thyroïdiens n'étant qu'un phénomène fortuit, et la maladie de Basedow s'inscrivant de toute manière dans l'avenir du sujet où l'appellent les habituelles circonstances étiologiques, cela ne change rien à la discussion : le fait essentiel reste le déclenchement du processus toxique chez un sujet dont la thyroïde n'est plus sous son contrôle physiologique.

Cela rejoint différentes constatations faites ces dernières années et qui tendent à établir l'existence d'une certaine activité thyroïdienne en dehors de la présence d'hormone thyréotrope.

Les unes intéressent des sujets ayant subi une

hypophysectomie pour cancer, rétinopathie ou acromégalie ; ainsi, PAZIANOS, BENUA, RAY et PEARSON, qui rapportent dix observations avec euthyroïdie confirmée de 6 mois à 2 ans après l'intervention et sans modification de l'iodémie protidique ni de la courbe de fixation ; dans les 8 cas où il fut pratiqué, le test de Werner fut négatif ; de même, FALKHEDEN, NORIN, SJOGREN et SKANSE signalent, dans une série de 30 cas, 6 avec un PBI normal et 4 avec une captation normale d'iode 131.

D'autres études ont porté sur des basedowiens. ALBEAUX-FERNET, GUIOT, BRAUN et ROMANI notent, deux mois après hypophysectomie chirurgicale pour exophtalmie oedémateuse, la persistance d'un PBI normal. La statistique de BECKER, FURTH, NUNEZ, HORWITZ, BERMAN et RAY porte sur 7 cas, soulignant la persistance fréquente de test d'activité thyroïdienne, avec un taux de sécrétion hormonale le plus souvent non modifié et peu de modifications dans la distribution des composés iodés ; la captation thyroïdienne d'iode 131 était cinq fois diminuée, et les deux tests de Werner furent négatifs. DE GENNES, BRICAIRE, TOURNEUR, MOREAU, SCHRUB et BATRINOS, après mischotomie, constatent, malgré des signes d'insuffisance corticotrope et gonadotrope, le maintien d'une fixation thyroïdienne et d'une iodémie protidique élevées.

Plus intéressantes encore sont les observations dans lesquelles l'hypophysectomie ou la mischotomie n'excluent pas la persistance, la rechute (MAC CULLAGH) ou l'apparition (FAJANS, CHRISTENSEN) d'une maladie de Basedow ou d'un adénome toxique (GURLING). On en rapprochera la découverte par WERNER d'un adénome chromophobe au cours de l'autopsie d'un sujet décédé d'hyperthyroïdie. Certains de ces malades à l'hypophyse détruite étaient d'ailleurs soumis à l'opothérapie thyroïdienne (FAJANS, CHRISTENSEN, GURLING).

De tout ceci, il ressort que la thyroïde est capable d'assurer une fonction normale ou pathologique en l'absence d'hormone thyréotrope. Cela n'est

pas sans aider à notre compréhension des thyrotoxicoses apparues sous traitement thyroxinique, l'exclusion hypophysaire étant ici fonctionnelle et non pas anatomique.

Dans ces conditions, il n'est que deux explications possibles : la thyroïde fonctionne de façon autonome et totalement livrée à elle-même, ou bien un élément nouveau s'est substitué au contrôle physiologique et a pris en charge la régulation thyroïdienne selon des lois différentes.

L'hypothèse d'une sécrétion thyroïdienne anarchique et totalement libérée de toute sujétion centrale suppose que c'est en supprimant les fonctions hypophysaires que l'apport médicamenteux a entraîné la rupture de l'attelage normal thyroxine - hormone thyréotrope ; il y aurait alors emballement thyroïdien et le mécanisme n'apparaît pas très différent de celui qui préside à la constitution de l'adénome toxique, où le passage en hyperthyroïdie comporte l'inhibition de TSH par les produits provenant de l'adénome lui-même.

Mais il se peut aussi que la mise au silence du contrôle normal hypophysaire facilite la libération d'un élément déterminant pathologique extra-thyroïdien. G. LAROCHE et BARRE ont suspecté "une stimulation plus particulièrement diencéphalo-tubérienne et qui, par transmission vaso-motrice ou neuro-sécrétoire au niveau du cou, exalterait le développement de la glande thyroïde ou des adénomes préexistants". On serait tenté de faire le rapprochement avec les facteurs supposés responsables de l'hyperthyroïdie, et que les recherches d'ADAMS et MAC KENZIE ont dégagés, ces dernières années, sous le nom de Long-Acting-Thyroid-Stimulator. De nombreux arguments amènent à penser que le facteur retrouvé dans le sérum des hyperthyroïdiens est différent de l'hormone thyréotrope, et cela non pas seulement parce qu'il se révèle insensible au taux de thyroxine circulante, mais aussi par ses critères immunologiques et biochimiques ; son lieu de sécré-

tion ne saurait encore être déterminé avec précision.

Il apparaît trop tôt pour conclure. Cependant, si l'explication définitive des hyperthyroïdies constituées sous traitement thyroxinique a nécessairement à tenir compte de la conception admise pour les hyperthyroïdies en général, il n'en demeure pas moins que les premières comportent un apport original du plus haut intérêt, en démontrant que l'exclusion de TSH laisse apparaître ou mieux favorise la maladie de Basedow. Cela s'inscrit bien dans les perspectives ouvertes par l'individualisation d'un facteur LATS responsable de l'hyperthyroïdie, et l'on peut même imaginer que, dans certaines conditions favorables, telles que celles que réalise un passé thyroïdien, ou encore du fait d'une donnée étiologique surajoutée, c'est la mise au repos de la sécrétion hypophysaire physiologique par l'apport exogène thyroxinien qui a libéré le facteur pathologique supra-thyroïdien et permis le dérèglement de la glande thyroïde.

C O N C L U S I O N S

Si nous cherchons à résumer notre propos, il faut retenir que trois conditions paraissent exigibles pour porter le diagnostic d'hyperthyroïdie induite par l'opothérapie thyroïdienne :

- La réalité de l'hyperthyroïdie, dont le diagnostic clinique doit être confirmé par des examens complémentaires (notamment exploration isotopique).

- La certitude qu'elle n'existait pas avant l'instauration de l'opothérapie.

- La relation chronologique entre la thérapeutique et les premiers signes d'hyperthyroïdie : seuls doivent être retenus les cas où les symptômes apparaissent au cours même du traitement et non après l'arrêt de celui-ci.

En outre, il faut éliminer le diagnostic de thyréotoxicose factice. Ceci est possible, de nos jours, avant même la découverte de l'intoxication, par la découverte des anomalies isotopiques, la résistance aux thérapeutiques anti-thyroïdiennes classiques, l'amélioration par la Guanéthidine. Ce diagnostic, s'il ne conduit pas malheureusement, dans la totalité des cas, au renoncement au toxique, permet du moins d'éviter des interventions mutilantes sur le corps thyroïde que ces psychopathes sont toujours prêtes à accepter.

Au point de vue pathologique, il faut reconnaître que nous connaissons encore très mal toutes les liaisons interglandulaires et celles entre les glandes endocrines et le système neuro-végétatif. A l'aide des diverses notions analysées, l'on peut avancer:

- qu'il existe des hyperthyréoses déclenchées par un traitement thyroxinique avec un aspect d'adénome toxique s'il existait un goitre antérieur ou un tableau de maladie de Basedow classique si la thyroïde était normale.

- que l'excitation thyroïdienne créée est susceptible d'être entraînée, entretenue ou favorisée par l'influx hypothalamique et peut-être par le facteur LATS. On note que cet hyperfonctionnement n'est pas inhibé par un excès thyroxinique exogène.

- que l'action propre de la thyroxine exogène dans le déclenchement du phénomène pathologique est la plus mystérieuse et qu'un appel périphérique entraîné par l'amaigrissement habituel et précoce ne doit pas être rejeté.

En tout cas, la notion de possibilité de maladie de Basedow d'origine thérapeutique acquiert, du fait même de sa rareté, un intérêt cliniquement passionnant qui doit inciter les médecins à la prudence en matière d'opothérapie thyroïdienne.

Tout malade soumis à cette thérapeutique doit être suivi régulièrement pour rester maître des doses (Il est des malades thyroxinomanes) et afin d'arrêter le traitement dès qu'apparaissent les premiers signes d'hyperthyroïdie qui, dans l'immense majorité des cas, disparaîtront sans évoluer vers l'état baszdowien.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

Robert MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la Thèse,

Cl. LAROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BECKER D.V.- The effects of hypophysectomy on certain parameters of thyroïd function in two patients with Grave's disease.- J. Clin. Endocr. 1959, 19, 840-844.

BRICAIRE H., MOREAU L., JOLY J., SALTIEL H., MILGROM E.- Les thyréotoxicoses factices.- Revue Française d'Endocrinologie Clinique, 1967, 8, n° 2, 99.

FAJANS S.S.- Hyperthyroidism in a patient with postpartum necrosis of the pituitary : case, report and implications.- J. Clin. Endocr. 1958, 18, 271-277.

DE GENNES L., BRICAIRE H., TOURNEUR R., MOREAU L., SCHRUB J.C., BATRINOS M.- Etude métabolique et endocrinienne des suites d'une mischotomie pour exophtalmie maligne au cours d'une maladie de Graves-Basedow.- Ann. Endocr. (Paris), 1961, 22, 373-384.

GUINET P., TOURNIAIRE J., FRANCHET G.- Un cas de maladie de Basedow, au cours d'un traitement de thyroxine pour goitre simple.- Ann. Endocr. (Paris), 1963, 24, 835-841.

GUINET P.- Mécanisme, physiopathologie, classification des hyperthyroïdies.- Revue du Praticien, 1963, 8, 2315-2334.

LAROCHE G., BARRE Y.- Les états basedowiens consécutifs à l'opothérapie thyroïdienne.- Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, 2898-2901.

LAROCHE G., BARRE Y.- Les thyrotoxicoses thyroxiniques.- Actualités endocr., 3me série. L'Expansion, édit., Paris, 1962, 69-76.

LAROCHE G., HIRSCH M.- Les troubles thyroïdiens d'origine iodée : goitre, iode-myxoedème, iode-Basedow.- Presse Médicale, 10-12-1960, 62, n° 55, 2119-2122.

MAC CULLAGH E.P.- Hyperthyroïdism after section of the pituitary stalk for malignant exophtalmos ; report of a case.- J. Clin. Endocr. 1960, 20, 1029-1033.

NOGUCHI, KUSHARA, SATO - Clinical studies on the long acting thyroid stimulator.- J. Clin. Endocr. 1964, 24, 160-165.

PAZIANOS A.G., BENUA R., RAY B.S., PEARSON O.H.- Persistent thyroid function following hypophysectomy.- J. Clin. Endocr. 1960, 20, 1051-1058.